

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-172187

(43)Date of publication of application : 21.06.1994

(51)Int.Cl.

A61K 31/705
// C07H 15/256

(21)Application number : 04-325797

(71)Applicant : MINOFUAAGEN SEIYAKU
HONPO:GOUSHI

(22)Date of filing : 04.12.1992

(72)Inventor : ANTOKU YASUNOBU
TSUKAMOTO KOSUKE
KOIKE FUMIHIKO
SAKAI TETSUO
TANAKA KAORU

(54) MEDICINE FOR MUSCULAR DYSTROPHY

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a medicine effective for muscular dystrophy, few in side effects, and high in safety.

CONSTITUTION: The objective medicine for muscular dystrophy, esp. Duchennue or Becker type one, containing, as active ingredient(s), glycyrrhizin and/or a pharmacologically permissible salt thereof.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination 15.06.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3415643

[Date of registration] 04.04.2003

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against
examiner's decision of rejection

[Date of extinction of right

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The muscular dystrophy remedy which contains the salt permitted on glycyrrhizin and/or its pharmacology as an active principle.

[Claim 2] The muscular dystrophy remedy according to claim 1 characterized by said muscular dystrophy being a DEYUSHANNU mold or the Becker mold.

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the remedy of muscular dystrophies, such as a DEYUSHANNU mold muscular dystrophy and the Becker mold myotrophia dystonica, in detail about the remedy of a muscular dystrophy.

[0002]

[Description of the Prior Art] A DEYUSHANNU mold muscular dystrophy is the disease of the X-linked recessive inheritance whose symptoms are shown in the childhood, and the limbs juxtaposition section, and the exhaustion and the muscular atrophy based on trunks advance, and it dies before and after 20 years old. Moreover, although the Becker mold muscular dystrophy has late onset age and its advance is also loose compared with a DEYUSHANNU mold, it is the disease of X-linked recessive inheritance which causes the same symptom. In addition, there are an extremity girdle mold muscular dystrophy, the face, the shoulder and overarm mold myotrophia dystonica, a congenital mold muscular dystrophy, etc. as muscular dystrophy.

[0003] Although, as for the research on these muscular dystrophies, the cause of a disease, the mechanism of the onset, the cure, etc. had been broadly performed over many years led by the advanced nation, the effective cure was not established but it waited for development of an effective remedy also with an early day. Then, although many drugs have had the possibility as the remedy explored by current, the report that prednisolone and a dantrolene are minor responses is carried out.

[0004] By the way, glycyrrhizin is used as a liver disease remedy and an antiallergic disease medicine for years, and the safety is acknowledged. Although there is hypokalemia as a side effect, it is comparatively easy to control by concomitant use with spironolactone etc. Moreover, it is expected that the thing [carrying out operation enhancement] is known by control of the metabolic turnover of adenocorticotrophic hormone, and a side effect is also made to mitigate according to concomitant use with prednisolone.

[0005] However, examination as a remedy in the muscular dystrophy of glycyrrhizin is not carried out, and a report of the effectiveness is not yet made until now, either.

[0006]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] When it applies to a long period of time about the prednisolone and the dantrolene which are confirmed as a remedy of myotrophia dystonica, in prednisolone, the present condition is that a hepatopathy's causing and starting troublesome side effects, such as Cushing's syndrome, to high rate by the dantrolene and evil are not avoided. Moreover, just these drugs may not be enough for the operation, and safe drugs which can further be used together are desired with them.

[0007] So, in this invention, safety is high and let it be a technical problem to offer the effective and safe remedy of a muscular dystrophy with few side effects using the salt permitted on the glycyrrhizin from which the pharmacological action to the myotrophia dystonica is expected, and/or its pharmacology.

[0008]

[Means for Solving the Problem] this invention person resulted in a header and this invention that the glycyrrhizin by which it is known that safety is high was effective in a muscular dystrophy, as a result of inquiring wholeheartedly, in order to solve the above-mentioned technical problem.

[0009] That is, this invention is a muscular dystrophy remedy containing the salt permitted on glycyrrhizin and/or its pharmacology. Hereafter, this invention is explained to a detail.

[0010] The muscular dystrophy remedy of this invention contains the salt permitted on glycyrrhizin and/or its pharmacology. Glycyrrhizin is obtained by extracting from glycyrrhiza. Moreover, what is marketed may be used. Moreover, as a salt permitted on the pharmacology, the glycyrrhizin ammonium salt which glycyrrhizin, and inorganic and an organic base are made to act by the mole ratio, and is obtained, a glycyrrhizin alkali-metal salt, or a glycyrrhizin choline salt is mentioned.

[0011] Although especially the pharmaceutical form of the muscular dystrophy remedy of this invention is not limited, generally it can be made into oral administration agents, such as a tablet, a granule, a capsule, and an liquid medicine, and injections. These can be conventionally manufactured using a well-known technique.

[0012] Moreover, it can consider as the powder which carried out the ** agent of a harmless kind permitted on pharmaceutical preparation or several sorts of excipients, for example, a lactose, potatostarch, a calcium carbonate, or the sodium alginate, a granule, a tablet, a capsule, etc. Moreover, when considering as injections, distilled water for injection or a polyethylene glycol is used, or a solvent may add a dispersant to this.

[0013] Taking orally and parenteral all can be chosen as a medication method. Although a dose changes with a patient's age, symptoms, etc., generally, by internal use, as an amount of per day, glycyrrhizin, or its salt, the range of it is 25-500mg, and it can expect expected effectiveness by using in 150-225mg still more preferably preferably one adult. Moreover, the amount of 40-400mg of adult 1 person 1 sunny is suitable for the dose in the case of being parenteral.

[0014]

[Example] Below, the example of this invention is explained.

[0015]

[The example 1 of pharmaceutical preparation] Let mixture of the <tablet> following presentation be a tablet with a conventional method.

Glycyrrhizin 25mg potatostarch 270mg magnesium stearate 5mg ----- ** Total 300mg

[0016]

[The example 2 of pharmaceutical preparation] Let mixture of the <sugar-coated tablet> following presentation be a sugar-coated tablet with a conventional method.

グリチルリチン	2 5 m g
日本薬局方アミノ酢酸	2 5 m g
メチオニン	2 5 m g
日本薬局方沈降炭酸カルシウム	適量
乳糖	適量
カルボキシメチルセルロース	適量

合 計 3 0 0 m g

[0017]

[The example 3 of pharmaceutical preparation] Let mixture of the <granule> following presentation be a granule with a conventional method.

Glycyrrhizin 25mg lactose 210mg starch 60mg gelatin 5mg ----- ** Total 300mg [0018]

[The example 4 of pharmaceutical preparation] <Injections> glycyrrhizin 200mg is dissolved in a physiological saline, and it is referred to as 100ml, and considers as injections with a conventional method.

[0019]

[The example 5 of pharmaceutical preparation] <Injections> glycyrrhizin 200mg, 2000mg [of Japanese pharmacopoeia aminoacetic acid], and cysteine 100mg is dissolved in a physiological saline, and it is referred to as 100ml, and considers as injections with a conventional method.

[0020] A clinical trial explains the effectiveness of the myotrophia dystonica remedy containing the salt permitted on the glycyrrhizin by <effectiveness of remedy by this invention> this invention, and/or its pharmacology.

[0021] (1) 17 persons (13 years old - 22 years old of age, 17.6 years old of average age) and the

Becker mold muscular dystrophy patient made [the DEYUSHANNU mold muscular dystrophy patient] the patient for a test objective four persons (15 years old - 64 years old of age, 44.5 years old of average age). The target extract was performed by five Japanese Society of Neurology ***** by diagnosing from the clinical recording, family history, a clinical manifestation, a neurological view, neurophysiology examination finding, a muscle biopsy view, etc.

[0022] (2) As a muscular dystrophy remedy containing the salt permitted on the glycyrrhizin of the drugs this invention used, and/or its pharmacology, Stronger Neo Minophagen C (each of Glycyron and Stronger Neo Minophagen C is the trademark of minophagen medicine manufacture ****) was used for the tablet for oral administration at Glycyron and an intravenous injection agent. In addition The formula of Glycyron and Stronger Neo Minophagen C is as follows.

[0023] It is the sugar-coated tablet of the white which contains the following component in <Glycyron> 1 lock.

Glycyrrhizin 25mgDL-methionine 25mg Japanese pharmacopoeia aminoacetic acid 25mg precipitated calcium carbonate 50mg [0024] The following component is contained in <Stronger Neo Minophagen C> 1 ampul (20ml).

Glycyrrhizin ammonium 40mg (as glycyrrhizin)

Japanese pharmacopoeia aminoacetic acid 400mgL-cysteine hydrochloride They are 16mg of Japanese pharmacopoeia sodium sulfites, and Japanese pharmacopoeia ammonia [0025] as a 20mg additive. (Test method) The 17 above-mentioned DEYUSHANNU mold muscular dystrophy patients were divided into 12 medication groups and five groups non-prescribing a medicine for the patient at random. The administration group looked at progress by administration oral administration every day of the tablet (150mg/(day)) after administration or the intravenous injection for two weeks (40mg/(day)) oral administration every day of all the members and a tablet (150mg/(day)).

[0026] On the other hand, to the Becker mold muscular dystrophy patient, progress was seen by administration oral administration every day of a tablet (225mg/(day)) oral administration every day of the tablet (225mg/(day)) after administration or the intravenous injection for four weeks (80mg/(day)). All the members informed consent was obtained from the medication patient and the family.

[0027] Evaluation for an effectiveness judging was performed about muscular power and a function using Brooke's and others criteria (Brooke, M.H.et al., Muscle Nerve 4, 186-197, 1981). Muscular power was evaluated in accordance with the muscular power criterion which shows 18 groups of muscles shown in Table 1 at a medication initiation front, the 4th week of the administration, the 8th week, and the 12th week in Table 2, and the average muscular power score was computed.

Moreover, as an evaluation index of a limbs function, the 3x3 inch square clipping trial was performed, and the duration was made into the index. In addition, the reason using this trial has a test objective patient's bad athletic ability to evaluation of a limbs function, and it is because all the members were able to enforce uniquely in the trial as which a limbs function is regarded.

[0028] The administration group and the group non-prescribing a medicine for the patient compared the rate of change of these average muscular power scores and a 3x3 inch square clipping trial duration. Five persons' Japanese Society of Neurology ***** performed the judgment. In addition, inspection of a peripheral blood image, a liver function test, a urinalysis, etc. looked at progress similarly.

[0029]

[Table 1]

評価筋群名

筋 群 名	筋 群 名
shoulder abduction shoulder external rotation elbow flexion elbow extension wrist flexion wrist extension thumb abduction hip flexion hip extension	hip abduction knee flexion knee extension ankle inversion ankle eversion ankle plantar flexion ankle dorsiflexion neck flexion neck extension

[0030]

[Table 2]

評価基準と筋力スコア

ランク	筋 力 グ レ ー ド	スコア
5	正常筋力	10
5 -	僅かに脱力	9
4 s	5 - と 4 と の 中 間	7
4	脱力あり、しかし重力と抵抗の組み合わせに抗して可動	7
4 w	4 と 3 + と の 中 間	7
3 +	一過性には抵抗に抗して動くが、すぐ動かなくなる	5
3	抵抗を加えると動かず、しかし重力に抗しては可動	4
3 -	重力に抗して可動であるが、その可動域は完全でない	3
2	重力のかからない状態では可動	2
1	かすかに動く	1
0	全く動かず	0

[0031] A result is shown in Tables 3 and 4. In addition, significant difference assay was performed by the group non-prescribing a medicine for the patient, and administration between groups, and it considered as less than ($P < 0.05$) 5% of level of significance. Assay used two-sample rank assay (Wilcoxon, F. Individual comparison by ranking methods. Biometrics, 1, 80-83,; (1945) Wilcoxon, F. Probability tables for individual comparisons by ranking methods. Biometrics, 3, and 119-122 (1947)) of Wilcoxon.

[0032]

[Table 3]

平均筋力スコアの変化率

	デュシャンヌ型 投与群	ベッカー型 投与群	デュシャンヌ型 非投与群
投与前	0 ~ 0 0	0 ~ 0 0	0 ~ 0 0
4週目	0 ~ 38.2* 8.9	0 ~ 2.2* 0.6	-8.0 ~ -2.0 -4.3
8週目	0 ~ 62.2* 17.7	0 ~ 2.1* 0.9	-12.2 ~ -4.5 -8.4
12週目	0 ~ 62.2* 19.7	0 ~ 6.2* 3.6	-18.7 ~ -5.7 -11.2

単位は%、*は非投与群と比べ危険率5%未満で有意差あり
 上段はrange、下段はmeanを表す。
 マイナスの変化率は悪化を、プラスの変化率は改善を意味する。

[0033]

[Table 4]

3×3インチ正方形切り抜き試験の所要時間の変化率

	デュシャンヌ型 投与群	ベッカー型 投与群	デュシャンヌ型 非投与群
投与前	0 ~ 0 0	0 ~ 0 0	0 ~ 0 0
4週目	7.1 ~ -42.6* -20.6	-9.5 ~ -44.4* -31.4	34.6 ~ -12.2 9.4
8週目	1.8 ~ -40.0# -22.2	-27.3 ~ -47.2* -38.3	12.7 ~ -20.5 -7.7
12週目	7.1 ~ -49.3* -28.0	-36.1 ~ -57.8* -46.1	23.6 ~ -14.4 -1.4

単位は%、*は非投与群と比べ危険率5%未満で有意差あり
 #は非投与群と比べ危険率5～10%で有意とはならず
 上段はrange、下段はmeanを表す。
 マイナスの変化率は改善を、プラスの変化率は悪化を意味する。

[0034] As for the remedy of this invention, this result shows that a curative effect is accepted to a muscular power fall and/or limbs depression of a DEYUSHANNU mold muscular dystrophy and the Becker mold muscular dystrophy.

[0035] Since being based on the cell membrane stabilization effect of the glycyrrhizin which is the active principle of the remedy of this invention, and the depressant action of isolation of the calcium from a muscle parcel object is guessed, this effectiveness can expect effectiveness also from the muscular dystrophy of others which are the same symptoms. Although the side effect appeared by the binary name in four persons in the DEYUSHANNU mold muscular dystrophy at the binary name in 12 persons, and the Becker mold muscular dystrophy, it has improved by concomitant use of a

spironolactone 25mg-50mg/week. The side effect did not appear to others.

[0036] The fifty percent lethal dose about <acute toxicity test of glycyrrhizin> glycyrrhizin is as follows, and is low toxicity.

(1) Internal use (rat) 3 < [g/kg] (2) subcutaneous injection 5% water solution (mouse) 1873.3 mg/kg

(3) intravenous injection 2% water solution (mouse) 682.5 mg/kg(4) abdominal-cavity injection

0.2% water solution (mouse) 225 - 244 mg/kg [0037]

[Effect of the Invention] There are also few side effects effective in the therapy of muscular dystrophies, such as a DEYUSHANNU mold muscular dystrophy and the Becker mold muscular dystrophy, and the remedy of this invention is safe. Moreover, it is expected that it may be effectively used also by concomitant use with blades NIZORON or a dantrolene.

[Translation done.]

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-172187

(43)公開日 平成6年(1994)6月21日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/705	A A T	8314-4C		
// C 0 7 H 15/256	Z			

審査請求 未請求 請求項の数2(全 6 頁)

(21)出願番号	特願平4-325797	(71)出願人	000170358 合資会社ミノファーゲン製薬本舗 東京都新宿区四谷3丁目2番地7
(22)出願日	平成4年(1992)12月4日	(72)発明者	安徳 恭演 福岡県久留米市荒木町荒木858の14
		(72)発明者	塚本 浩介 福岡県久留米市諏訪町2740-702
		(72)発明者	小池 文彦 佐賀県佐賀市水ヶ江3-9-17
		(72)発明者	酒井 徹雄 福岡県八女市本町1-31-2
		(72)発明者	田中 薫 福岡県福岡市東区原田4丁目16-36-512
		(74)代理人	弁理士 遠山 勉 (外3名)

(54)【発明の名称】 筋ジストロフィー症治療薬

(57)【要約】

【目的】 筋ジストロフィーに対して有効でかつ副作用の少なく安全性が高い治療薬を提供する。

【構成】 グリチルリチン及び／又はその薬理学上許容される塩を有効成分として、筋ジストロフィー症、特にデュシャンヌ型又はベッカー型筋ジストロフィー症治療薬の有効成分とする。。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 グリチルリチン及び／又はその薬理学的上許容される塩を有効成分として含有する筋ジストロフィー症治療薬。

【請求項2】 前記筋ジストロフィー症がデュシャンヌ型又はベッカー型であることを特徴とする請求項1記載の筋ジストロフィー症治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、筋ジストロフィー症の治療薬に関し、詳しくは、デュシャンヌ型筋ジストロフィー症、ベッカー型筋ジストロフィーなどの筋ジストロフィー症の治療薬に関する。

【0002】

【従来の技術】デュシャンヌ型筋ジストロフィー症は、小児期に発症する伴性劣性遺伝の疾患であり、四肢近位部・躯幹中心の脱力・筋萎縮が進行し、20才前後で死亡する。また、ベッカー型筋ジストロフィー症はデュシャンヌ型に比べ発症年齢が遅く、進行も緩やかであるが、同様の症状をきたす伴性劣性遺伝の疾患である。その他筋ジストロフィー症には、肢帯型筋ジストロフィー症、顔面・肩甲・上腕型筋ジストロフィー、先天型筋ジストロフィー症などがある。

【0003】これらの筋ジストロフィー症についての研究は、長年にわたって先進国中心に病因、発症のメカニズム、治療法など幅広く行われてきたが、有効な治療法は確立されておらず、一日も早い有効な治療薬の開発が待たれていた。そこで、現在までに、多数の薬物がその治療薬としての可能性を探られてきたが、プレドニゾンとダントロレンがやや有効であるという報告がされているにすぎない。

【0004】ところで、グリチルリチンは、長年肝臓病治療薬、抗アレルギー疾患薬として使用され、その安全性は定評のあるものである。副作用としては低カリウム血症があるが、スピロラクトンとの併用などで比較的コントロールしやすいものである。また、グリチルリチンは副腎皮質ホルモンの代謝の抑制によりその作用増強させることが知られており、プレドニゾンとの併用により副作用を軽減させることも見込まれている。

【0005】しかし、これまでにグリチルリチンの筋ジストロフィー症における治療薬としての検討はされておらず、その効果に関しての報告もいまだなされていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】筋ジストロフィーの治療薬として有効とされるプレドニゾンとダントロレンに関しては、長期に運用した場合、プレドニゾンではクッシング症候群などの厄介な副作用を高率にきたす、またダントロレンでは肝障害がおこることがある等、弊害が避けられないのが現状である。またこれらの薬剤の

みではその作用は十分でなく、さらに併用可能な安全な薬剤が望まれている。

【0007】そこで本発明では、安全性が高く、その筋ジストロフィーに対する薬理作用が期待されているグリチルリチン及び／又はその薬理学的上許容される塩を用いて、有効でかつ副作用の少ない安全な、筋ジストロフィー症の治療薬を提供することを課題とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上記課題を解決するために鋭意研究を行った結果、安全性が高いことが知られているグリチルリチンが筋ジストロフィー症に有効であることを見出し、本発明に至った。

【0009】すなわち本発明は、グリチルリチン及び／又はその薬理学的上許容される塩を含有する筋ジストロフィー症治療薬である。以下、本発明を詳細に説明する。

【0010】本発明の筋ジストロフィー症治療薬は、グリチルリチン及び／又はその薬理学的上許容される塩を含有する。グリチルリチンは、甘草から抽出することにより得られる。また、市販されているものを使用してもよい。また、その薬理学的上許容される塩としては、グリチルリチンと無機、有機の塩基とをモル比で作用させて得られるグリチルリチンアンモニウム塩、グリチルリチンアルカリ金属塩、あるいはグリチルリチンコリン塩等が挙げられる。

【0011】本発明の筋ジストロフィー症治療薬の剤型は特に限定されないが、一般に錠剤、顆粒剤、カプセル剤、水薬等の内服剤、および注射剤とすることができる。これらは、従来公知の技術を用いて製造することができる。

【0012】また、製剤上許容される無害の一種、或は数種の賦形剤、例えば、乳糖、バレイショデンプン、炭酸カルシウム、又はアルギン酸ナトリウム等を配剤した散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等とすることができる。また、注射剤とする場合は、溶媒は注射用蒸留水、又はポリエチレングリコール等が使用され、或はこれに分散剤を添加してもよい。

【0013】投与方法としては、経口、非経口のいずれも選択できる。投与量は、患者の年齢、症状等により異なるが、一般には経口投与では成人1人1日当り、グリチルリチンあるいはその塩の量として、好ましくは、25～500mgの範囲であり、更に好ましくは、150～225mgの範囲で用いることにより、所期の効果が期待できる。また、非経口の場合の投与量は成人1人1日当り40～400mgの量が適当である。

【0014】

【実施例】以下に、本発明の実施例を説明する。

【0015】

【製剤例1】＜錠剤＞

下記組成の混合物を常法により錠剤とする。

グリチルリチン 25mg

	3	
バレイショデンプン	270mg	
ステアリン酸マグネシウム	5mg	

合 計 300mg

【0016】

【製剤例2】＜糖衣錠＞

下記組成の混合物を常法により糖衣錠とする。

グリチルリチン	25mg
日本薬局方アミノ酢酸	25mg
メチオニン	25mg
日本薬局方沈降炭酸カルシウム	適量
乳糖	適量
カルボキシメチルセルロース	適量

合 計 300mg

【0017】

【製剤例3】＜顆粒剤＞

下記組成の混合物を常法により顆粒剤とする。

グリチルリチン	25mg
乳糖	210mg
デンプン	60mg
ゼラチン	5mg

合 計 300mg

【0018】

【製剤例4】＜注射剤＞

グリチルリチン200mgを生理食塩水に溶解して100mlとし、常法により注射剤とする。

【0019】

【製剤例5】＜注射剤＞

グリチルリチン200mg、日本薬局方アミノ酢酸200mg、システイン100mgを生理食塩水に溶解して100mlとし、常法により注射剤とする。

【0020】＜本発明による治療薬の効果＞本発明によるグリチルリチン及び／又はその薬理学的許容される塩を含有する筋ジストロフィー治療薬の効果、臨床試験により説明する。

【0021】（1）試験対象

対象患者は、デュシャンヌ型筋ジストロフィー症患者が17名（年齢13歳～22歳、平均年齢17.6歳）、ベッカー型筋ジストロフィー症患者が4名（年齢15歳～64歳、平均年齢44.5歳）とした。対象の抽出は、日本神経学会認定医5名により、病歴・家族歴・臨床症状・神経学的所見・神経生理学検査所見・筋生検所見などから診断して行われた。

【0022】（2）使用薬剤

本発明のグリチルリチン及び／又はその薬理学的許容される塩を含有する筋ジストロフィー症治療薬として、内服錠剤にはグリチロン、静脈注射剤には強力ネオミノ

(3)

特開平6-172187

4

ファージェンC（グリチロン、強力ネオミノファージェンCはいずれもミノファージェン製薬本舗の商標）を使用した。尚、グリチロン及び強力ネオミノファージェンCの処方以下の通りである。

【0023】＜グリチロン錠＞1錠中に次の成分を含有する白色の糖衣錠である。

グリチルリチン	25mg
DL-メチオニン	25mg
日本薬局方アミノ酢酸	25mg
沈降炭酸カルシウム	50mg

10

【0024】＜強力ネオミノファージェンC＞1アンプル（20ml）中に次の成分を含有する。

グリチルリチンアンモニウム 40mg（グリチルリチンとして）

日本薬局方アミノ酢酸 400mg

L-システイン塩酸塩 20mg

添加物として日本薬局方亜硫酸ナトリウム16mg、日本薬局方アンモニア

20

【0025】（試験方法）無作為に上記デュシャンヌ型筋ジストロフィー症患者17名を、薬剤投与群12名と非投与群5名に分けた。投与群は全員、錠剤（150mg/日）の内服連日投与、または2週間の静脈注射（40mg/日）後の錠剤（150mg/日）の内服連日投与にて経過を観た。

【0026】一方、ベッカー型筋ジストロフィー症患者には、錠剤（225mg/日）の内服連日投与、または4週間の静脈注射（80mg/日）後の錠剤（225mg/日）の内服連日投与にて経過を観た。薬剤投与患者および家族からは全員インフォームドコンセントを得

30

た。

【0027】効果判定のための評価は、筋力と機能について、Brookeらの基準(Brooke, M.H. et al., Muscle Nerve 4, 186-197, 1981)を使って行った。薬剤投与開始前と投与4週目、8週目、12週目に表1に示す18筋群を表2に示す筋力判定基準に従い筋力を評価し、その平均筋力スコアを算出した。また四肢機能の評価指標としては、3×3インチ正方形切り抜き試験を行い、その所要時間を指標とした。尚、この試験を四肢機能の評価に使った理由は試験対象患者の運動能力が悪く、四肢機能をみる試験の中で唯一全員が施行可能なものであったためである。

40

【0028】これらの平均筋力スコアと3×3インチ正方形切り抜き試験所要時間の変化率を投与群と非投与群で比較した。判定は5名の日本神経学会認定医が行った。その他、末梢血像、肝機能検査、検尿などの検査も同様に経過を観た。

【0029】

【表1】

5
評価筋群名

筋 群 名	筋 群 名
shoulder abduction shoulder external rotation elbow flexion elbow extention wrist flexion wrist extention thumb abduction hip flexion hip extention	hip abduction knee flexion knee extention ankle inversion ankle eversion ankle plantar flexion ankle dorsiflexion neck flexion neck extention

【0030】

* * 【表2】

評価基準と筋力スコア

ランク	筋 力 グ レ ー ド	スコア
5	正常筋力	10
5-	僅かに脱力	9
4s	5-と4との中間	7
4	脱力あり、しかし重力と抵抗の組み合わせに抗して可動	7
4w	4と3+との中間	7
3+	一過性には抵抗に抗して動くが、すぐ動かなくなる	5
3	抵抗を加えると動かず、しかし重力に抗しては可動	4
3-	重力に抗して可動であるが、その可動域は完全でない	3
2	重力のかからない状態では可動	2
1	かすかに動く	1
0	全く動かず	0

【0031】結果を表3、4に示す。尚、有意差検定は、非投与群と投与群間で行い、危険率5%未満 ($P < 0.05$) とした。検定は、Wilcoxonのtwo-sample rank検定 (Wilcoxon, F. Individual comparison by ranking methods. Biometrics, 1,80-83, (1945); Wilcoxon,

F. Probability tables for individual comparisons by ranking methods. Biometrics, 3, 119-122, (1947)) を用いた。

【0032】

【表3】

7
平均筋力スコアの変化率

	デュシャンヌ型 投与群	ベッカー型 投与群	デュシャンヌ型 非投与群
投与前	0 ~ 0 0	0 ~ 0 0	0 ~ 0 0
4週目	0 ~ 38.2* 8.9	0 ~ 2.2* 0.6	-8.0 ~ -2.0 -4.3
8週目	0 ~ 62.2* 17.7	0 ~ 2.1* 0.9	-12.2 ~ -4.5 -8.4
12週目	0 ~ 62.2* 19.7	0 ~ 6.2* 3.6	-18.7 ~ -5.7 -11.2

単位は%、*は非投与群と比べ危険率5%未満で有意差あり
上段はrange、下段はmeanを表す。
マイナスの変化率は悪化を、プラスの変化率は改善を意味する。

【0033】

20【表4】

3×3インチ正方形切り抜き試験の所要時間の変化率

	デュシャンヌ型 投与群	ベッカー型 投与群	デュシャンヌ型 非投与群
投与前	0 ~ 0 0	0 ~ 0 0	0 ~ 0 0
4週目	7.1 ~ -42.6* -20.6	-9.5 ~ -44.4* -31.4	34.6 ~ -12.2 9.4
8週目	1.8 ~ -40.0# -22.2	-27.3 ~ -47.2* -38.3	12.7 ~ -20.5 -7.7
12週目	7.1 ~ -49.3* -28.0	-36.1 ~ -57.8* -46.1	23.6 ~ -14.4 -1.4

単位は%、*は非投与群と比べ危険率5%未満で有意差あり
#は非投与群と比べ危険率5~10%で有意とはならず
上段はrange、下段はmeanを表す。
マイナスの変化率は改善を、プラスの変化率は悪化を意味する。

【0034】この結果から、本発明の治療薬はデュシャンヌ型筋ジストロフィー症及びベッカー型筋ジストロフィー症の筋力低下および/又は四肢機能低下に対し、治療効果が認められることがわかる。

【0035】この効果は、本発明の治療薬の有効成分であるグリチルリチンの細胞膜安定化作用および筋小体からのカルシウムの遊離の抑制作用によることが推測されるため、同様の病態であるその他の筋ジストロフィー※

40※症にも効果が期待できる。副作用は、デュシャンヌ型筋ジストロフィー症で12名中2名、ベッカー型筋ジストロフィー症で4名中2名で出現したが、スピロノラクトン25mg~50mg/週の併用で改善した。その他には副作用は出現しなかった。

【0036】＜グリチルリチンの急性毒性試験＞グリチルリチンについてのLD50は、以下の通りであり低毒性である。

- (1) 経口投与 (ラット)
- (2) 皮下注射 5%水溶液 (マウス)
- (3) 静脈注射 2%水溶液 (マウス)

3 g/kg<
1873.3 mg/kg
682.5 mg/kg

(4) 腹腔注射 0.2%水溶液 (マウス) 225~244 mg/kg

【0037】

【発明の効果】本発明の治療薬は、デュシャンヌ型筋ジストロフィー症、ベッカー型筋ジストロフィー症などの

筋ジストロフィー症の治療に有効であり、かつ副作用も少なく安全である。また、プレドニゾンやダントロレンとの併用でも有効に使用され得ることが期待される。